

## 好塩基球の動態に関する研究 ? 好塩基球と副腎皮質機能との関係について ? 甲状腺ホルモンの好塩基球減少作用について

著者	柴田 昭
号	27
発行年	1960
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/17539">http://hdl.handle.net/10097/17539</a>

氏 名	柴 田 昭
授 与 学 位	医 学 博 士
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 35 年 3 月 25 日
学位授与の根拠法規	学位規則第 5 条第 1 項
研究科，専攻の名称	東北大学大学院医学研究科 内科学系
学 位 論 文 題 目	好塩基球の動態に関する研究 I 好塩基球と副腎皮質機能との関係について II 甲状腺ホルモンの好塩基球減少作用について
指 導 教 官	東北大学教授 鳥 飼 龍 生
論 文 審 査 委 員	東北大学教授 鳥 飼 龍 生 東北大学教授 赤 崎 兼 義 東北大学教授 山 形 敏 一

# 論文内容要旨

## 緒 言

血液好塩基球に関する研究は、血液学の分野で最も立遅れているものの一つである。その原因として第一に本細胞の血中出現率が著しく低いことがあげられる。然るに 1953 年, Moore & James により本細胞の細胞顆粒が Metachromasia 反応を呈する事を利用した直接算定法が考案されるに及んで、漸次この方面の研究も進展しつつある。然しこれ迄の研究は概ね各種疾患に於ける本細胞動態の個別的記載に止まり、その増減機序の解明にまで立至っていないうらみがあった。著者は直接算定法を用いて本細胞の動態を把握する事により、生体内における本細胞の機能、意義の一端を解明せんと企図した。

まず最も基礎的な問題として副腎皮質機能との関係を取りあげて検討した。蓋し副腎皮質機能との関係は、所謂適応症候群という立場から、如何なる実験や観察を行う場合にも極めて重大な因子となるからである。

次に甲状腺機能異常症に於ける本細胞の動態について検討を加えた。好塩基球は諸種疾患中、本症で最も特異的な態度を示す事が明らかにされているので、本症は本細胞の機能を窺知する上で恰好のモデル・ケースとなりうるものと考えられる。

## 第 1 編 好塩基球と副腎皮質機能との関係について

### [I] 方法並びに対象

好塩基球直接算定用染色稀釈液には稲垣の考案した改良染色稀釈液を用いた。その成分は下記の通りである。

1%	醋 酸 鉛 液	10 cc
1%	醋 酸 液	50 cc
1%	Toluidine blue 液	5 cc
水を加えて		100 cc とする
(用に臨み濾過する)		

耳朶を切開し自然に流出する毛細血管血を白血球算定用メランジュール 1 の目盛迄吸い、次いで染色稀釈液を目盛 11 まで吸い充分振盪した後、4 枚の Fuchs-Rosenthal 計算盤に分注し、大型ベトリ・シャーレを用いた湿润室に入れて白血球が計算盤室底に沈下するのを待つ。顕微鏡倍率 15×10 倍を用いて全区劃内の好塩基球を算定し、得られた値の算術平均値を 3.125 倍して 1 mm<sup>3</sup> 中の好塩基球数の絶対値とした。対照として好酸球を測定した場合には染色稀釈液として Hinkleman 氏液を用い、一切の操作は好塩基球測定の場合に準じた。

好塩基球の形態学的観察には May-Giemsa 染色塗抹標本の他に、醋酸鉛固定後 0.1% Toluidine blue, 1% Alcohol 溶液染色標本を用いた。

本研究ではすべてヒトを測定対象とした。好塩基球は動物の種類により著しくその実態を異にし、且つ自然変動が甚だしいので、普通の実験動物を用いる方法は不適當と考えられる。

### [II] 成績並びに考按

(1) まず副腎皮質ホルモン療法の際の好塩基球数の変動を検討した。ネフローゼ症候群、気管支喘息などの症例について、副腎皮質ホルモン療法の際の流血中好塩基球数の変動を追求した所、明らかに減少傾向を示した。しかし投与量を漸減しつつ長期間連用した場合には、本細胞は再び徐々に増加の傾向を示す事が認められた。この増加の意義については明らかでないが、ともかくこれらの観察によつて血液好塩基球と副腎皮質機能との間にはある一定の関係が存在する事

が推定された。そこで更にこの点を確かめる為に次の実験を行つた。

(2) 内分泌機能正常者 10 例に対して ACTH (N. V. Organon 製) 25 I. U. を 5% 葡萄糖溶液 500 cc に溶かし、Jenkins-Thorn の方法に準じて 8 時間点滴静注を行ない、注入前後の好塩基球数を測定して比較検討した。なお参考までに好酸球も同時に算定した。その結果好塩基球は ACTH 投与により一様に減少傾向を示し、6 乃至 10 時間で最低値に達した。点滴終了時の好塩基球数は注入開始前の値に比して 10 例平均  $46.99 \pm 12.3\%$  にまで減少し、好酸球のそれは  $10.82 \pm 10.8\%$  に減少した。対照として 5% 葡萄糖溶液のみ 500 cc を 8 時間点滴静注した 5 例では両種細胞とも注入前の値に対してむしろ増加の傾向を示した。

以上の事実は好塩基球が ACTH に対して特異的に減少反応を示すものと考えられるが、然しこれだけでは ACTH そのものの効果によるものか、或は ACTH により刺激された副腎皮質から Corticoid の分泌が増加した事によるものか判別は出来ない。この点を明らかにするために Glucocorticoid を投与した場合について検討した。

(3) 最近の諸種合成副腎皮質ホルモン剤のうち、Glucocorticoid の作用が最も強力で且つ電解質、水分代謝に対する影響が最も少ない Dexamethasone (9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -methyl prednisolone) 2 mg を内分泌機能正常者 10 例に対して経口投与した際の好塩基球並びに好酸球数の変動を調べた。両種細胞とも減少反応を示し 10 乃至 12 時間で最低値に達し 24 乃至 28 時間で投与前値に復した。好塩基球は 10 例平均投与前値に比し  $42.98 \pm 12.6\%$  に減少し、好酸球は同じく  $4.02 \pm 4.2\%$  に減少した。

以上の成績を観察 2 と総合する時、好塩基球は好酸球と同じく下垂体副腎皮質系の調節下にある、然もその減少機序が ACTH そのものの効果によるものではなく、ACTH により分泌が増加した Glucocorticoid によるという事が出来る。この点は血液好塩基球と形態学的並びに機能的に種々の類似点を有し且つ下垂体甲状腺系の調節下にあるといわれている組織肥満細胞が、Thyroxine の影響下にあるのではなく向甲状腺ホルモン (TSH) そのものの調節下にある事とは、いささか趣きを異にしているといわねばならない。

又以上の成績は、血液好塩基球が下垂体副腎皮質系の調節下にある事を明らかにしたものとはいえるが、これは既に報告されている次の場合の本細胞減少をある程度よく説明し得るものである。即ち急性伝染病の極期、発熱時、或は手術などの生体侵襲が加わつた場合には好塩基球が減少乃至消失するといわれているが、これらはいずれもストレス状態といつてよく、かかる場合の好塩基球減少機序に少なくとも一部は副腎皮質が関与していることが考えられる。

(4) Dexamethasone 投与前及び略最低値に達したと思われる時期に各例について既述の方法で塗抹染色標本を作製し、好塩基球の形態学的検索を行い比較検討した。その結果では投与前後で本細胞の形態に有意の変化を見出し得なかつた。この事は Glucocorticoid 投与時の好塩基球減少が、脱顆粒に基く見かけの減少ではない事を示すものといえる。

(5) 次に各種副腎疾患に於ける好塩基球数について検索を行つた。測定対象は原発性アルドステロン症 3 例、クッシング氏症候群 3 例、副腎性器症候群 2 例の副腎皮質機能亢進症 8 例とアジソン氏病 3 例、シーハン氏症候群 1 例の機能低下症 4 例、合計 12 例の副腎疾患である。検索の結果好塩基球はクッシング氏症候群の 2 例では完全に消失し、術後の 1 例 (但し臨床症状の改善は認められず) では 20 個/mm<sup>3</sup> であつた。これに対して他の機能亢進症並びに機能低下症では本細胞はいずれも正常乃至は増加の傾向を示した。即ちアルドステロン症では 31 個乃至 97 個/mm<sup>3</sup> の範囲内にあり平均 59.7 個であり、副腎性器症候群の 2 例では夫々 43 個/mm<sup>3</sup>, 54 個/mm<sup>3</sup>, アジソン氏病は 39 個乃至 48 個/mm<sup>3</sup> の範囲内にあり平均 44 個、シーハン氏症候群の 1 例は 65 個/mm<sup>3</sup> であつた。なお本細胞数の正常値は男子  $35.3 \pm 20.3$  個/mm<sup>3</sup>, 女子では  $29.7 \pm 13.9$  個/mm<sup>3</sup> である。好塩基球完全消失のクッシング氏症候群の 1 例は約 1 年後に結核性腹膜炎を併発し、その故かクッシング氏症候群としての症状は著しく軽快したが、軽快時に算定した所、好塩基球は 11 個/mm<sup>3</sup> を算し、同じく完全消失していた好酸球も 97 個/mm<sup>3</sup> と何

れもその出現が認められた。これらの臨牀的観察の結果は前述の投与実験に基く結論によつて明快に説明される。即ち好塩基球は好酸球に比して程度は軽いが同じく、Glucocorticoid の調節下にある事は明らかである。

(6) Glucocorticoid による好塩基球減少の真の機序は尚明らかでない。然し長期投与の観察結果や Glucocorticoid 投与時の形態学的観察、その時間的変動などから、脱顆粒説或は骨髓抑制説には、にわかに同調し難い。本細胞が好酸球と略平行した動きを示す点からいつて、好酸球に対すると同じ機構——就中血管内貯溜によつて減少する可能性が考えられる。

## 第2編 甲状腺ホルモンの好塩基球減少作用について

### [I] 方法並びに対象

好塩基球数の測定方法はすべて第1編で述べた方法に準じた。

測定対象は最近1年半の期間における当内科入院の機能亢進症38例、機能低下症5例合計43例の甲状腺機能異常症患者である。

### [II] 成績並びに考按

甲状腺機能亢進症における好塩基球数は2乃至45個/mm<sup>3</sup>の範囲内にあり、平均値は17.9個/mm<sup>3</sup>で正常値に比し減少していた。好塩基球数が30個/mm<sup>3</sup>以上の例は7例認められたが、このうち1例は単純性甲状腺腫を否定し得なかつた例であり、他は例外的な1例を除いて5例とも病前に比し体重減少の著しくない例乃至は却つて増加を来した症例であつた。機能低下症における本細胞数は41乃至91個/mm<sup>3</sup>の範囲内にあり、平均75個/mm<sup>3</sup>で正常値より遙かに高い値を示した。

好塩基球数と基礎代謝率(BMR)との相関を調べたところ、両者の間には極めて密接な負の相関関係が成立した。血清蛋白結合ヨード(PBI)とはBMRの場合よりやや弱いが同じく負の相関関係が成立した。血清Cholesterol値との間には正の相関関係が成立した。しかしながら放射性ヨード摂取率(<sup>131</sup>I uptake)との間には一定の相関関係を認め得なかつた。これはPBIが血液中のThyroxineの量を示し、BMR及び血清Cholesterolが甲状腺ホルモンの末梢組織に対する効果を示すという代謝面での活性度を示すものであるのに対して、<sup>131</sup>I uptakeは代謝面での活性度を端的に示すものではないことによるためと考えられる。

好塩基球増多を来す疾患としては、粘液水腫の他にネフローゼがあげられており、それらの共通因子として血清Cholesterolの増量が注目されている。血液好塩基球が生体の主要なHeparin Trägerの一つであり、一方Heparinが血清脂質のClearing factorであることから両者の関係は当然問題となる。然し著者が甲状腺疾患に腎疾患その他の高Cholesterol血症を来す他の疾患を加えて、好塩基球数との相関をみた所では必ずしも一定の相関関係を認め得なかつた。この事からCholesterol代謝と好塩基球との関係を直ちに否定し得ないとしても之等疾患で好塩基球増多を起させる共通因子は他に求めねばならぬのではないかと思われる。

甲状腺疾患における好塩基球の動態を仔細に吟味すると次の諸点が注目される。即ち(1)本細胞はPBIとよりはBMRとより一層密接な関係にある事、(2)<sup>131</sup>I uptakeとは相関が認められないのに対して血清Cholesterol並びにBMRとは強い相関が認められる事、(3)甲状腺機能亢進症に対して甲状腺末を投与するとPBIが更に上昇する場合でもBMR並びに好塩基球数には著変が認められないこと、(4)甲状腺疾患の治療に際して好塩基球の動きはバセドウ氏病より粘液水腫で遙かに敏感である事などである。又健康人に対し甲状腺ホルモンを注射しても短時間では好塩基球には何等の変動もみられない事が知られている。これ等の点は好塩基球の動態機序が副腎皮質ホルモンの場合とはいささか趣きを異にし、Thyroxine自体が直接好塩基球に働きかけるというよりは代謝の亢進を介して作用している事を考えさせる。しかも一時的な代謝の亢進に基くのではなく代謝の亢進が長く続いた結果、組織に変化が生じたことによることが

想像される。換言すれば好塩基球の動態は甲状腺ホルモンに反応する末梢組織即ち結合組織の態度との関連に於て理解さるべきではないかと考えられる。ネフローゼ症候群で本細胞が著増を来すのも本症で末梢組織に対する甲状腺ホルモンの作用が減弱している結果、結合組織に変化を来している為と考える事が出来る。同じネフローゼでも浮腫を伴つたものに本細胞増多の傾向が強いという事実はこの推定を一層強めさせるものである。この点に関連して次の事実は興味あるものといわねばならない。バセドウ氏病患者は一般に著しい体重減少を来すのが普通であるが、稀に却つて肥つてくる例が存在する。かゝる例では好塩基球の減少が著しくなく、又逆に甲状腺機能低下症でも体重増加の軽い例では好塩基球増加が著しくないという事実である。この点を具体的にする為に身長と体重から Rohrer Index を計算し、これを肥っているかやせているかの一応の目安としてこれと好基球数との関係を調べた所、両者の間には正の相関関係が成立する事を認めた。血液好塩基球の細胞顆粒には Heparin が含まれている事は既に述べたが、この Heparin は化学的にヒアルロン酸(ムコ蛋白体)と密接な関係を有している事が知られている。甲状腺機能低下では組織及び血中のムコ蛋白体が増量しており、これが体重増加の一因をなしているが、バセドウ氏病ではこれと逆の状態にある。以上の点を綜合するならば、本細胞の動態機序を組織結合組織間物質の代謝と関連づけて理解せんとする考え方も充分成り立つものと思われる。

## 総 括

直接算定法を用いて血液好塩基球の動態を検索し、次の結果を得た。

副腎皮質機能との関係について検討した結果、本細胞は明らかに Glucocorticoid の調節下にある事が認められた。

甲状腺機能と血液好塩基球との関係について検討した結果、本細胞の動態を組織結合組織間物質代謝との関連に於て理解すべきであるという結果を得た。

## 審 査 結 果 要 旨

血液好塩基球に関する研究は血液学の分野で最も立遅れているものの一つである。著者は本細胞の生体内における意義を解明する目的をもつて、直接算定法を用いてその増減機序に関する研究に着手した。まず最も基礎的な問題として副腎皮質機能との関係を吟味し、次に諸種疾患で本細胞が最も特異的な態度を示す甲状腺疾患について臨床的考察を試みた。

### I. 副腎皮質機能との関係について

ネフローゼ及び気管支喘息の副腎皮質ホルモン療法に際して、好塩基球は減少傾向を示す事を認めた。そこで内分泌機能正常者 10 名に ACTH 8 時間点滴静注を行った所、好塩基球は平均 53% の減少率をもつて減少した。なおこの際的好酸球減少率は 89% であつた。葡萄糖溶液のみを注入した場合には本細胞はむしろ増加の傾向を示した。次に Dexamethasone 2 mg を内分泌機能正常者 10 名に経口投与した所、好塩基球の減少率は 10 例平均 57%、好酸球のそれは同じく 96% であつた。

なお Dexamethasone 投与前後で好塩基球に形態学的変化は認められなかつた。次に副腎疾患 12 例について検索した所、Cushing 氏症候群のみ本細胞の著減乃至消失を示したが副腎性器症候群、原発性アルドステロン症、Addison 氏病及び Sheehan 氏病候群では正常乃至増加していた。

以上の所見から著者は好塩基球が好酸球に比し程度は軽いが同じく下垂体副腎皮質系の調節下にあるものと推定した。

### II. 甲状腺疾患における本細胞の動態

甲状腺疾患 43 例について血液好塩基球の動態を観察し次の結果を得た。好塩基球数と基礎代謝率及び血清蛋白結合ヨード値との間には逆の相関が、血清 Cholesterol 量との間には正の相関が成立する事を認めた。然し  $I^{131}$  摂取率との間には一定の相関を認め得なかつた。これを著者は本細胞の動態が組織の代謝と関係ある事を示す所見と考えた。甲状腺疾患における本細胞の増減機序は尚不明であるが、一般に Cholesterol との関係が注目されている。然し著者の甲状腺以外の疾患における観察結果では両者の間に一定の相関を認め得なかつた。他方著者は本細胞が Rohrer Index との間に相関を示し、ネフローゼでも著増を来すことを確かめたが、本細胞がムコ蛋白体の代謝と関係があるといわれている事と相まつて、これらの成績は本細胞の動態機序が結合組織代謝と密接な関連を有することを示すものと推定した。